

Guía para el diagnóstico, evaluación y tratamiento de la enfermedad de Fabry

RESUMEN

La enfermedad de Fabry es poco frecuente y aún desconocida para gran parte de la población general y médica. Presenta grandes dificultades para el diagnóstico; al establecerse éste en forma tardía, los daños son ya importantes y generalmente irreversibles. En años recientes se ha incrementado el conocimiento sobre la enfermedad y en la última década, el desarrollo de una terapia específica ha modificado sensiblemente el pronóstico de estos pacientes. En 2008 se formó el Grupo Mexicano de Especialistas en Enfermedad de Fabry, integrado por médicos mexicanos capacitados para el manejo de estos enfermos; el Grupo decidió desarrollar la presente guía para el diagnóstico, evaluación y tratamiento, con el fin de ampliar el conocimiento del padecimiento en nuestro país y homologar los criterios de manejo.

SUMMARY

Fabry disease is infrequent and thus, is still largely unknown to an important part of both the general and medical population. Diagnosis is difficult, and, since it is usually detected in advanced stages, it tends to be associated with important morbidity and a poor prognosis. Knowledge of the disease has developed considerably in the last decades, and recently, the availability of a specific therapy has modified patients' prognosis considerably. In 2008 GMEEF was created as a group of Mexican physicians with specific qualifications for the management of Fabry disease, who decided to establish the following guidelines to address our country's needs, in order to increase the knowledge and develop uniform criteria for the management of Fabry disease patients.

Comunicación con:
Pablo Radillo-Díaz.
Correo electrónico:
dr.dialysis@gmail.com

Recibido: 18 de febrero de 2009

Aceptado: 21 de septiembre 2009

Introducción

La enfermedad de Fabry, aunque descrita desde hace más de 100 años,^{1,2} es poco frecuente y desconocida para gran parte de la población y no pocos clínicos. Hasta hace unas décadas, establecer su diagnóstico era infrecuente, se realizaba en etapas avanzadas y se asociaba a un pronóstico ominoso. Se han alcanzado avances importantes en el conocimiento de su fisiopatología, lográndose, entre otras cosas, el desarrollo de una terapia de reemplazo enzimático, la cual ha modificado el curso natural de la enfermedad.

En abril de 2008 se celebró la primera reunión del Grupo Mexicano de Especialistas en Enfermedad de Fabry, grupo multidisciplinario e interinstitucional de médicos mexicanos que han recibido un entrenamiento especializado en el diagnóstico, evaluación y trata-

miento de dichos pacientes. La poca experiencia sobre esta enfermedad en México ha promovido incertidumbre sobre su tratamiento.

En la ciudad de Querétaro, en 2005, se llevó a cabo el primer consenso para el diagnóstico, evaluación y tratamiento de enfermedades de depósito lisosomal.³ Este antecedente determinó la decisión de establecer la primera guía para diagnóstico, evaluación y tratamiento del paciente con enfermedad de Fabry en México, con el propósito de presentar información indispensable a todo médico que atienda a pacientes con diagnóstico o sospecha clínica de la enfermedad. Si bien la idea es homologar criterios basados en la experiencia médica de nuestro grupo y en la revisión de artículos científicos, debe aclararse que el criterio clínico del médico tratante sigue y seguirá siendo el elemento principal en la atención.

Palabras clave

enfermedad de Fabry
angioqueratoma
córnea verticillata
enfermedades por
almacenamiento
lisosomal

Key words

Fabry disease
angiokeratoma
cornea verticillata
lysosomal storage
diseases

Objetivo general

Establecer criterios uniformes de diagnóstico, evaluación y tratamiento de la enfermedad de Fabry, en forma integral y por especialidad.

Objetivos específicos

- Ampliar el conocimiento en nuestro país sobre la fisiopatología de dicha entidad patológica.
- Establecer un punto de partida para el aprendizaje, investigación y análisis, fomentando el desarrollo de un mejor conocimiento de la misma.
- Fomentar la reunión de médicos y especialistas interesados en el tema, y en especial los que manejen pacientes con enfermedad de Fabry.
- Contar con una guía de manejo básica, al igual que las ya establecidas en otras naciones,^{4,5} pero basada en las necesidades propias de nuestro país.
- Fomentar el reconocimiento y el uso del registro de pacientes con la enfermedad.

Generalidades

La enfermedad de Fabry es una patología hereditaria ligada al cromosoma X, causada por actividad deficiente de la enzima α -galactosidasa A (α -gal A), la cual es codificada en la región Xq22 de dicho cromosoma. Es una enfermedad panétnica, cuya incidencia oscila entre 1:40 mil y 1:60 mil varones recién nacidos.⁶ La incidencia en mujeres es más difícil de calcular pues presentan capacidad de generar cantidades variables de enzima de acuerdo con la actividad de su cromosoma sano (inactivación aleatoria). Si bien, el hombre que porta el cromosoma afectado siempre padecerá la enfermedad, la mujer que porta la mutación padece la enfermedad en grado variable, generalmente con menor intensidad. Anteriormente la mujer era considerada portadora asintomática; dicho concepto ha sido abandonado en virtud de estudios que confirman afectación multiorgánica en la mujer.⁷

La enzima α -gal A es responsable de la hidrólisis de residuos α -galactosil terminales de glucolípidos y glucoproteínas. La deficiencia de α -gal-A promueve acumulación progresiva de globotriaosilceramida (GL-3) en los lisosomas de diversos grupos celulares, generando daño progresivo en distintos tejidos y órganos. El defecto genético ocurre en todos los tipos celulares, pero el grado de afectación varía según la tasa de metabolismo de esfingolípidos en cada órgano y tejido.⁸ La enfermedad de Fabry generalmente se manifiesta desde la niñez, pero dado lo ambiguo de su sintomatología se establece diagnóstico tardío, cuando ya existe importante daño multiorgánico. A continuación se lleva a cabo un análisis del cuadro clínico y evaluación del paciente por especialidad.

Evaluación cardiológica

Manifestaciones tempranas (< 35 años)

Arritmias, taquicardia, bradicardia, trastornos de la conducción, disfunción autonómica, intervalo PR corto, bloqueos auriculoventriculares y de rama.

Manifestaciones tardías (> 35 años)

Angina, disnea, palpitaciones, mareos, síncope, edema de miembros inferiores, fatiga, hipertrofia y disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, arritmias, trastornos de conducción, alteraciones de la repolarización del ventrículo izquierdo, valvulopatías, dilatación de la raíz aórtica, disautonomía.

Exámenes

- Tensión arterial acostado, sentado y parado.
- Toma de pulsos.
- Electrocardiograma de 12 derivaciones.
- Telerradiografía de tórax, posteroanterior y oblicua izquierda.
- Ecocardiograma en modo M, bidimensional, Doppler de onda pulsada y continua (medir grosor de la pared posterior y del septum interventricular), determinar índice de masa ventricular izquierda.
- Doppler tisular carotídeo.
- *Strain rate*.
- Pruebas de función respiratoria.
- Perfusión miocárdica con radioisótopos, en reposo y al esfuerzo o con reto farmacológico.
- Tomografía *multi-slice* coronaria o cinecoronariografía (cuando el estudio de perfusión miocárdica resulte anormal).

Cuadro I Evolución nefrológica

Manifestaciones clínicas y tiempo de aparición ^{4,15,16}	Década de vida
Alteraciones de la concentración urinaria	1-2
Proteinuria en cualquier rango	2-3
Disminución del filtrado glomerular hasta insuficiencia renal crónica terminal	3-5
Hipertensión arterial (infrecuente), aproximadamente 30 a 40 % de los casos, no necesariamente antes del advenimiento de la insuficiencia renal crónica	

- Angiorresonancia magnética.
- Electrocardiograma ambulatorio de 24 horas.
- Electrofisiología cardíaca (en casos de síndrome de preexcitación, arritmias supraventriculares y ventriculares).

Evaluación dermatológica

Las manifestaciones dermatológicas incluyen angioqueratomas, anhidrosis o hipohidrosis. El hallazgo clínico más obvio son las lesiones mucocutáneas, también conocidas como angioqueratomas diseminados.⁷ Tienden a presentarse como pápulas pequeñas que van del color rojo al negro, la mayoría con superficies verrucosas, agrupadas en racimos, que se disponen habitualmente en glúteos, ingles, región umbilical y porción superior del muslo. Las lesiones aisladas comienzan como una diminuta pápula rojiza que aumenta de tamaño hasta 10 mm de diámetro, cambiando de rojo oscuro a negro, con discreta excrecencia verrucosa.^{9,10} Generalmente los angioqueratomas aparecen en la adolescencia y en los primeros años de la vida adulta. El número de lesiones y la extensión en el cuerpo se incrementan en forma progresiva con el paso del tiempo, de tal manera que la generalización y el compromiso de las mucosas son frecuentes.⁷

Los angioqueratomas aislados se confunden con verruga vulgar, hemangiomas, aneurismas capilares trombosados, nevos de Spitz, angiomas eruptivos, granulomas piógenos y otras entidades dermatológicas. También deben ser diferenciados de otros tipos de angioqueratomas tales como el solitario, el de Fordyce, el *circumscriptum naeviforme* y el de Mibelli.⁷ La presencia de angioqueratoma *corporis diffusum* no es patognomónica de la enfermedad de Fabry. Estas lesiones también pueden aparecer en otras enfermedades por depósito lisosomal,^{9,11} y pueden ser tratadas sintomáticamente con diferentes procedimientos: escisión quirúrgica, electrocoagulación, nitrógeno líquido o láser. La hipohidrosis o la anhidrosis generan sequedad de la piel e intolerancia al calor y al ejercicio. Las cremas tópicas pueden ayudar a prevenir fisuras debidas a hipohidrosis e infecciones secundarias.

Evaluación genética

La enfermedad de Fabry se hereda de forma recesiva ligada al cromosoma X. Tradicionalmente se pensó que las mujeres eran portadoras y que solo los varones padecían la enfermedad. Los hijos varones de una mujer portadora tienen 50 % de probabilidades

de padecer la enfermedad, y las hijas 50 % de ser portadoras. Un varón enfermo nunca tendrá hijos afectados, pero todas sus hijas serán portadoras.¹² Las mujeres portadoras suelen tener pocos síntomas pero pueden presentar una forma clásica de la enfermedad, debido a la inactivación no aleatoria, de uno de los cromosomas X (lionización).¹³ Las mujeres tienen en cada célula uno de los dos cromosomas X inactivados y esto, en principio, ocurre de forma aleatoria, de manera que 50 % de las células deberían tener inactivado el cromosoma X paterno y 50 % el materno. Por motivos desconocidos esto no es siempre así y se registra una inactivación preferencial de uno de los dos cromosomas. Si el cromosoma preferentemente inactivado es el que no contiene el gen con la mutación, la mujer tendrá en la mayoría de sus células el gen mutado en el cromosoma X activo y presentará sintomatología clínica atribuible a la enfermedad.

Otra forma de herencia propuesta sería una no recesiva sino dominante y también ligada con el cromosoma X, con expresividad variable. Sin embargo, no se sustenta la teoría pues de ser así todas las mujeres deberían mostrar sintomatología, aunque fuera leve.

La participación del genetista en el abordaje de la enfermedad de Fabry es muy importante, ya que permite la detección de otros enfermos o portadoras de la enfermedad a través del árbol genealógico. Esto permite la identificación temprana de pacientes para tratamiento oportuno, o de portadoras para asesoramiento genético y, posteriormente, detección oportuna en su descendencia. El diagnóstico molecular es muy importante para la confirmación del padecimiento, para así correlacionar el fenotipo-genotipo.

Evaluación nefrológica

El varón con enfermedad de Fabry presenta las primeras manifestaciones en la niñez. Sin tratamiento progresará hasta insuficiencia renal crónica terminal, siendo ésta una de las causas de muerte más frecuentes. El deterioro aproximado en la tasa de filtración glomerular en hombres es de 10 a 15 mL/minuto/año una vez que se establece daño renal crónico.⁹ En mujeres, la edad de aparición y el tiempo de evolución de la afección renal varían, dependiendo del grado de actividad enzimática.¹⁴ La enfermedad de Fabry representa alrededor de 0.01 a 0.02 % de todos los casos de insuficiencia renal crónica terminal; sin embargo, se estima que 13 % de los hombres y 3 % de las mujeres con enfermedad de Fabry pueden progresar a aquella.¹⁵ Las manifestaciones clínicas y el tiempo de aparición se describen en el cuadro I.

Revisión basal

- *Química sanguínea:* urea, creatinina.
- *Electrolitos séricos:* sodio, potasio, cloro.
- *Examen general de orina.*
- *Sedimento urinario con luz polarizada* (cruces de Malta).
- *Medición GL-3 en sedimento urinario* (índice en pacientes sin diagnóstico confirmado).
- *Medición de albúmina en orina* de 24 horas o relación albúmina/creatinina urinaria.
- *Ultrasonografía renal* (recomendada antes del inicio de la terapia de reemplazo enzimático).
- *Hallazgos:* quistes renales, incremento de ecogenicidad renal, disminución de la corteza y pérdida de relación corticomedular.¹⁶⁻¹⁸

Biopsia renal

La lesión característica que puede observarse mediante la microscopia de luz es la hipertrofia de podocitos, mientras que en la microscopia electrónica es la presencia de cuerpos de cebra, los cuales representan la acumulación de GL3.

La biopsia está recomendada en todo paciente con diagnóstico de enfermedad de Fabry (para estadificar daño, valorar compromiso renal y determinar pronóstico); sin embargo, no es una indicación absoluta, particularmente en pacientes con presentación típica o historia familiar que confirma el diagnóstico.¹⁹ Se propone *indicación absoluta* en pacientes con proteinuria en cualquier rango, deterioro en tasa de filtración glomerular (< 90 mL/minuto), presentación atípica, pacientes con progresión a pesar de terapia específica nefroprotectora o terapia de reemplazo enzimático, pacientes con progresión acelerada de daño renal, y como *indicación relativa*, para el seguimiento de terapia de reemplazo enzimático.

Se propone seguimiento nefrológico del paciente conforme los momentos que se describen en el anexo I.

Evaluación neurológica

Manifestaciones tempranas

- *Dolor neuropático*: se refiere fulgurante, como ardor, quemazón, pinchazos u hormigueos. Tiende a ser bilateral en manos o pies, con intensidad de moderada a severa. Inicialmente el examen neurológico es normal; no responde a analgésicos comunes; suele tener electromiograma y conducciones nerviosas normales.
- *Disautonomías*: gastrointestinales (diarrea y dolor abdominal cólico recurrente, náuseas, saciedad temprana, vómitos, constipación), hipohidrosis o anhidrosis, hipertermia, intolerancia al frío o calor.
- *Cefaleas*.

Manifestaciones tardías

- *Persistencia del dolor neuropático*.
- *Persistencia de la disautonomía* (a los síntomas anteriores se suma déficit de la vasoreactividad cerebral: síncope, ortostatismo).
- *Compromiso del sistema nervioso central*: evento vascular cerebral (transitorio o instalado) y manifestaciones cerebrovasculares silentes (lacunares, leucoaraiosis, etcétera).

Exámenes

- *Evaluación clínica*: prueba de fuerza muscular, prueba de evaluación de la sensibilidad, escala de dolor del Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos, escalas de dolor, escala visual análoga.
- *Estudios electrofisiológicos*: examen electromiográfico y velocidad de conducción (frecuentemente normal, ya que no evalúa fibras finas), QST (*quantitative sensory testing*, estudio sensitivo cuantitativo), SSR (*sympathetic skin response*, respuesta simpática de la piel), QSART (*quantitative sudomotor axonal reflex test*, prueba cuantitativa de reflejo axonal sudomotor).
- *Biopsia de piel*: con cuantificación de terminales libres.
- *Imágenes*: resonancia magnética cerebral convencional (secuencias T1-T2-Flair), angiorrresonancia de vasos intracraneales, tomografía por emisión de positrón único.
- *Otros*: ecografía Doppler transcraneana, resonancia magnética de cerebro.

Se propone seguimiento neurológico del paciente conforme los momentos descritos en el anexo I.

Evaluación oftalmológica

La enfermedad de Fabry puede generar afección del ojo en sus diferentes estructuras como córnea, conjuntiva y cristalino.²⁰ Para identificar cambios se requiere una exploración oftalmológica completa, consistente en revisión con lámpara de hendidura, fundoscopia, tonometría y refracción. Los cambios en córnea son los más comunes y los que se manifiestan más tempranamente. Aparecen en la primera década de la vida en 90 % de los pacientes y consisten en la aparición de córnea *verticillata*, la cual puede observarse a través de una exploración oftalmológica por una lámpara de hendidura; estos cambios producen líneas finas subepiteliales que emanan del centro hacia la periferia.²⁰⁻²²

En el diagnóstico diferencial de córnea *verticillata* se debe considerar el uso de amiodarona o cloroquina; los hallazgos desaparecen al suspender la medicación. En vasos sanguíneos suele observarse dilatación vascular y tortuosidad conjuntival y retiniana. En el cristalino se ha descrito opacidad subcapsular posterior. Por fortuna, los cambios en córnea y vasos sanguíneos —conjuntivales y retinianos— no traen disminución de la visión; por ello, los hallazgos oftalmológicos son útiles más que nada para confirmar el diagnóstico cuando hay otra

sintomatología sugerente de la enfermedad, para establecer un diagnóstico precoz, así como cuando no se tengan otros síntomas concluyentes.^{20,22}

Evaluación otorrinolaringológica

Las manifestaciones principales de la enfermedad de Fabry a nivel otorrinolaringológico son auditivas. Los jóvenes pueden presentar tinnitus uni o bilateral sin vértigo.²³ En adultos, el síntoma más común es la hipoacusia, más frecuente la sensorineural; también puede existir tinnitus.²⁴ La pérdida auditiva puede afectar todas las frecuencias y progresar más rápido que la hipoacusia asociada con envejecimiento. La severidad de la hipoacusia es variable, dependiendo del sexo y el grado de evolución de la enfermedad; en mujeres es menos frecuente, menos severa y de presentación tardía (hacia la cuarta década de la vida).²⁴ La enfermedad de Fabry también disminuye la función vestibular; han sido informadas prevalencias de alteraciones vestibulares entre 30 y 70 %.²⁵⁻²⁷ La valoración del paciente incluye evaluación audiológica completa (con audiometría tonal, logaudiometría, impedanciometría y pruebas de función vestibular) para establecer el grado de daño.

A la fecha no hay informes de terapias que impidan el desarrollo de las alteraciones auditivas; sin embargo, reportes con el uso de terapia de reemplazo enzimático sugieren una estabilización en la progresión del daño.²⁷ Se han descrito otras manifestaciones craneofaciales, orales y de pares craneales asociadas a la enfermedad; sin embargo, no son patognomónicas ni se presentan en todos los casos.²⁷⁻²⁹

Evaluación pediátrica

La enfermedad de Fabry se manifiesta desde la edad pediátrica; existen reportes desde los tres años,^{30,31} incluso autopsias fetales indican que el depósito del sustrato no degradado inicia *in utero*.³² Se conoce poco acerca de la historia natural de la enfermedad en pacientes pediátricos, y no se dispone de datos prospectivos, pues los síntomas aparecen con un patrón inespecífico. El diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno mejoran sustancialmente la calidad de vida.³³

La edad promedio de inicio sintomático es los siete años.³⁴ Los síntomas predominantes son enteropatía, hipohidrosis y dolor neuropático crónico; este último de inicio aproximado a los ocho años, hasta en 88 %.³³⁻³⁶ Los síntomas gastrointestinales se han

identificado hasta en 80 % de los pacientes y en todos los mayores de 13 años.^{33,36} La afección cardíaca o renal no es común.²⁹ La afección cardíaca se encuentra solo en 8 % de los pacientes, con electrocardiograma normal en su mayoría; los cambios severos inician a los 15 años.

Se ha descrito involucro renal en enfermedad de Fabry desde la vida fetal.³⁷ La afección renal en la edad pediátrica está dada por proteinuria en rango no nefrótico desde los 10 años de edad.³⁸ Algunos niños muestran solo hiperfiltración,³³ que se ha observado asociada a cambios glomerulares, túbulo-intersticiales y vasculares severos y constantes, caracterizados por arteriopatía de los vasos renales pequeños, con disminución de la tasa de filtración glomerular, ambos desarrollados antes de que progrese a proteinuria significativa, considerando que el daño glomerular inicia antes que las manifestaciones clínicas.³⁸⁻⁴¹

Existen informes aislados de insuficiencia renal crónica terminal antes de los 20 años de edad.⁴² Se ha observado que los pacientes con retardo en el desarrollo de insuficiencia renal tienen actividad residual de α -gal A.⁴³ Otros síntomas tempranos son córnea *verticillata* hasta en 88 % de los niños, presente en todos los mayores de 10 años con < 1.5 % de actividad de α -gal A; acroparestesias en 50 %, presente en todos los mayores de nueve años; angiomas, telangiectasias y angioqueratomas en 50 % de los pacientes de 15 años; fiebre recurrente, prurito, intolerancia al calor y al ejercicio, náuseas, mareo y cefalea en mayores de ocho años, y anhidrosis a los 11 años o más.³⁷ Se ha informado artropatía de manos en jóvenes,⁴⁴ pérdida auditiva de baja tonalidad o tinnitus en menores de 10 años,⁴⁵ retraso puberal, talla baja y dismorfias faciales desde los 12 años (engrosamiento nasolabial y apariencia acromegaloide).³¹ En general no es común la disfunción de un órgano blanco mayor en la edad pediátrica.³³ Debido a que en la actualidad la edad promedio para diagnóstico es de 20 años, es decir 10 años después de iniciadas las manifestaciones, es fundamental el conocimiento del pediatra para la realización de un diagnóstico oportuno que permita un adecuado tratamiento.³⁶

Se propone seguimiento del paciente pediátrico conforme los momentos descritos en el anexo I.

Diagnóstico

Como se ha señalado, el diagnóstico de primera instancia es clínico, pero dada la diversidad de las manifestaciones en tiempo y forma, se requiere acuciosidad clínica. Ante antecedentes familiares de enfermedad de Fabry, la historia clínica tendrá una orientación más precisa y deberán solicitarse inmediatamente pruebas de confirmación. Ante la falta de dicho antecedente se deberá considerar los diversos diagnósticos diferenciales de acuerdo con la sintomatología. Una vez que exista certeza razonable de diagnóstico, se procederá a pruebas confirmatorias mediante diagnóstico genético y diagnóstico enzimático.

Diagnóstico enzimático

Esta prueba mide los niveles de actividad de la enzima deficiente en plasma, leucocitos u otros grupos celulares. Más recientemente se ha logrado la determinación de actividad en gotas de sangre seca en papel filtro, prueba que facilita la preservación y transporte de la muestra; sin embargo, esta última reduce notablemente la sensibilidad y especificidad de la misma, por lo cual deberá evaluarse cuidadosamente el resultado en el contexto del paciente. Esta prueba se puede realizar mediante inmunología, radiometría o espectrometría de masa.⁴⁶ La prueba enzimática solamente es confirmatoria en ausencia o con niveles bajos de actividad enzimática; particularmente en las

mujeres, los niveles de actividad enzimática son variables y por ende no puede considerarse confirmatoria,⁴⁷ por lo que deberá procederse al diagnóstico genético.

Diagnóstico genético

Consiste en determinar la presencia de mutaciones del gen específico. Se documentan a la fecha más de 300 mutaciones (deleciones, inserciones, etcétera).⁴⁷ Dicha prueba se realiza en laboratorios genéticos muy específicos.⁴⁸

Es importante señalar que se dispone de una base de datos de pacientes con enfermedad de Fabry que puede ser consultada en internet (<http://www.lsdregistry.net/fabryregistry/>) y que permite conocer información actualizada sobre los pacientes y registrar nuevos casos.

Tratamiento

El tratamiento del paciente pediátrico es multidisciplinario e incluye a diversos especialistas; se divide en adyuvante y específico. Ya que la enfermedad evoluciona a daño multiorgánico progresivo, la recomendación de nuestro Grupo es la terapia de reemplazo enzimático en forma temprana una vez confirmado el diagnóstico si el paciente es varón, independientemente de que existan o no manifestaciones clínicas.³³

Se denomina terapia específica o terapia de reemplazo enzimático para enfermedad de Fabry al reemplazo de la enzima mediante un sustituto generado por tecnología de ADN recombinante. En la actualidad existen dos enzimas sustitutas: agalsidasa alfa y agalsidasa beta. En México, al momento del presente informe solo se encuentra disponible en el mercado la agalsidasa beta. Así mismo, ésta es la única aprobada por la *Food and Drug Administration*. La experiencia personal de los autores de esta guía es con agalsidasa beta (Fabrazyme®), de tal forma que lo referido en cuanto a la terapia de reemplazo enzimático corresponde exclusivamente a ésta.

El tiempo de inicio de la terapia de reemplazo enzimático en pacientes pediátricos es motivo de controversia,³⁹ aunque se cree que corrige el daño orgánico temprano y previene la progresión en riñón, corazón y cerebro, y reduce la morbilidad y mortalidad asociadas.^{33,49-52} Existen informes de un efecto limitado de la terapia de reemplazo enzimático sobre el daño orgánico progresivo cuando ésta se inicia en etapa avanzada.⁵³

La biopsia renal temprana es parte imprescindible del abordaje en niños con síntomas clínicos de enfermedad renal temprana en los que el tratamiento con terapia de reemplazo enzimático es motivo de controversia.³⁹ Otros beneficios de ésta en pacientes pediátricos son la disminución significativa del ausentismo escolar y la mejoría en las actividades de baja energía.³³ Se ha documentado que la función renal normal se mantiene a 48 semanas de manejo en pacientes pediátricos con hiperfiltración y proteinuria moderada presentes al inicio del tratamiento.³⁴ En niños con seis meses de tratamiento con reemplazo enzimático se corrige la hiperfiltración, disminuye la microalbuminuria y se incrementa la variabilidad de la frecuencia cardíaca.⁴⁹ La terapia es bien tolerada y segura en población pediátrica,^{34,49} informándose a la fecha solo un evento adverso severo.³⁴

En nuestra opinión, dado que la enfermedad de Fabry tiene una evolución progresiva con daño multiorgánico, la terapia de reemplazo enzimático debe iniciarse en forma temprana al confirmarse el diagnóstico, principalmente si el paciente es varón, independientemente de que existan o no manifestaciones clínicas, dado que al presentarse éstas ya existe daño orgánico establecido, puesto que el inicio de la enfermedad es tan temprano como la vida intrauterina;²⁷ hay informes en los que se documenta que la deposición renal de lípidos es rápidamente progresiva en el periodo de la adolescencia.^{38,39}

La terapia de reemplazo enzimático se recomienda en aplicación catorcenal (tiempo en que la enzima logra disminución eficiente de los cúmulos de GL3 y se degrada la mayor cantidad de la enzima administrada), a dosis diferencial de acuerdo con el producto que se está utilizando.⁵⁴ El uso continuo de esta terapia logra un aclaramiento tisular de los acúmulos lisosomales de GL3 e iniciado tempranamente se obtiene la desaparición de los síntomas y signos en el paciente. Cuando el inicio es tardío, las manifestaciones crónicas del paciente pueden desaparecer parcialmente o persistir a pesar de la terapia. El objetivo es evitar progresión del daño orgánico.

La terapia de reemplazo enzimático puede asociarse a reacciones adversas pero la mayoría son leves, por lo que las recomendaciones para disminuirlas son la infusión lenta y pausada del medicamento, el uso previo de antihistamínicos y analgésicos (según los requerimientos de cada paciente), y ante reacciones frecuentes o de mayor intensidad, el uso de un esteroide previo a la infusión. El médico tratante deberá determinar la medicación y la dosis de acuerdo con las características del paciente y la respuesta de las primeras infusiones.

Terapias adyuvantes

Las manifestaciones secundarias a la acumulación de glucoesfingolípidos son tan variadas como los órganos que pueden ser afectados por la enfermedad. La terapia adyuvante está enfocada a reducir síntomas orgánicos específicos. No existe un protocolo para el uso de fármacos para aliviar las diferentes manifestaciones:

- **Dolor:** el dolor característico puede ser manejado con analgésicos comunes; ante la falta de respuesta adecuada se usan antineuríticos como carbamacepina, difenilhidantoína y gabapentina. Pueden requerirse opiáceos.^{55,56}
- **Trastornos renales:** se recomienda evitar nefrotóxicos (antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos, etcétera). En pacientes con daño renal establecido, aplican las recomendaciones dietéticas habituales. En pacientes con proteinuria se recomiendan inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de receptores de angiotensina-2 o la combinación de ambos, cuya dosis se ajustará conforme el grado de proteinuria y la tensión arterial del paciente.^{14,57} En enfermedad renal terminal, el paciente requerirá terapia sustitutiva, diálisis peritoneal o hemodiálisis. El trasplante renal es la mejor opción, pero se debe continuar con la terapia de reemplazo enzimático.⁴⁶
- **Trastornos cardiovasculares:** ante hipertensión arterial y de no haber contraindicación, se prefieren los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina por su efecto renoprotector y cardioprotector. Las arritmias pueden ser manejadas con antiarrítmicos convencionales e incluso, de requerirse, con implante de marcapasos. Las disfunciones ventriculares y valvulares se deben manejar en centros especializados. En cardiopatía isquémica se utilizan antiagregantes plaquetarios y nitratos, y angioplastia o cirugía de revascularización en casos especiales.⁵⁸
- **Trastornos gastrointestinales:** los fármacos moduladores del tránsito intestinal ayudan en las crisis de diarreas. Se utilizan con éxito metoclopramida⁵⁹ y cinitaprida. Las crisis de dolor pueden semejar abdomen agudo (peritonitis, apendicitis, pancreatitis), tras descartar éste, la butilioscina es benéfica para el alivio del dolor abdominal. En ocasiones puede ser necesario recurrir a un opiáceo. En insuficiencia pancreática se recomiendan el uso de enzimas pancreáticas.
- **Trastornos neurológicos:** las sesiones de rehabilitación especializada para el manejo de las compli-

caciones de los eventos isquémicos cerebrales van encaminadas a reincorporar en lo posible a la normalidad al individuo afectado.

- **Trastornos psiquiátricos:** ante la evidencia cada vez más contundente de que los pacientes con enfermedad de Fabry cursan con trastornos emocionales importantes, las redes de apoyo son esenciales en el tratamiento de éstos.⁶⁰ Ante depresión u otro trastorno se recomienda el apoyo psiquiátrico, con la medicación requerida para cada caso (ansiolíticos, antidepresivos, etcétera). El paciente con enfermedad de Fabry requerirá en muchas ocasiones psicoterapia y estudios completos de gabinete y laboratorio. Sería interesante investigar más la parte psiquiátrica, pues aunque existen reportes no se cuenta con mucha experiencia en la literatura.

Grupo Mexicano de Especialistas en Enfermedad de Fabry

Pablo Radillo Díaz, Hospital General de Zona 32, IMSS, México, D. F.; Sergio Figueroa, Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE), IMSS, Ciudad Obregón, Sonora; Guillermo Valadez Juvera, IMSS, Ciudad Obregón, Sonora; Olynka Vega, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", México, D. F.; Carmen Araceli Arellano, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jalisco; Jesús Jaime Damken Rodríguez, Hospital General de Zona 49, IMSS, Los Mochis, Sinaloa; Miguel Ángel Reyes, IMSS, Culiacán, Sinaloa; Gema Yadira Burgueño Amador, Hospital General Regional 1, Culiacán, Sinaloa; Jesús Ramón Cuevas Zevada, Hospital General de Zona 1, IMSS, Culiacán, Sinaloa; Raúl Borrego, Hospital General de Culiacán, Sinaloa; Mercedes Sotelo, Hospital General de Culiacán, Sinaloa; Juana Inés Navarrete, Hospital Central Sur, Pemex. Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, México D. F.; Carmen Amor Ávila Rejón, UMAE, Veracruz, Veracruz; David Olvera, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Ciudad Valles, San Luis Potosí; Leonardo Pazarín, Hospital General de Zona 14, IMSS, Guadalajara, Jalisco; Verónica Álvarez Guzmán, Centro Médico Coyoacán, México, D. F.; Leticia Belmont, Instituto Nacional de Pediatría, México D. F.; Daniel Garza Cantú, UMAE 25, IMSS, Monterrey, Nuevo León; Silvia Medrano, Hospital General de Culiacán, Sinaloa; Juan Politei, Instituto de Neurociencias de la Fundación Favaloro y Hospital Juan Fernández, Buenos Aires, Argentina.

Referencias

1. Anderson W. A case of angiokeratoma. Br J Dermatol 1898;10:113-117.
2. Fabry J. Ein Beitrag zur Kenntnis der Purpura Haemorrhagica Nodularis (purpura papulosa hemorrhagica hebrae). Arch Dermatol Syphilis 1898;43:187-200.
3. Consenso Mexicano para el Diagnóstico, Evaluación y Tratamiento de las Enfermedades por Depósito Lisosomal, Querétaro, 2005. [En prensa].
4. Eng CM, Germain DP, Banikazemi M, Warnock DG, Wanner C, Hopkin RJ, et al. Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. Genet Med 2006;8(9):539-548.
5. Grupo Argentino de Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad de Fabry. Primera actualización: Guía práctica para el estudio, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Fabry. Rev Nefrol Dialisis Transplant 2007;27(4):159-170.

6. Desnick RJ, Brady R, Barranger J, Collins AJ, Germain DP, Goldman M, et al. Fabry disease, an underrecognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med* 2003; 138(4):338-346.
7. Wang RY, Lelis A, Mirocha J, Wilcox WR. Hetero-zygous Fabry women are not just carriers but have a significant burden of disease and impaired quality of life. *Genet Med* 2007;9(1):34-45.
8. Alroy J, Sabnis S, Kopp JB. Renal pathology in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(Suppl 2):S134-138.
9. Branton M, Schiffmann R, Sabnis S, Muray GJ, Quirk JM, Altarescu G, et al. Natural history of Fabry renal disease: Influence of galactosidase activity and genetic mutations on clinical course. *Medicine* 2002;81(29):122-138.
10. Ortiz A, Oliveira JP, Waldek S, Warnock DG, Cianciaruso B, Wanner C; Fabry Registry. Nephropathy in males and females with Fabry disease: cross-sectional description of patients before treatment with enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(5):1600-1607.
11. Ries M, Kim HJ, Zalewski CK, Mastroianni MA, Moore DF, Brady RO, et al. Neuropathic and cerebrovascular correlates of hearing loss in Fabry disease. *Brain* 2007;130(1):143-150.
12. Baccaglini L, Schiffmann R, Brennan MT, Lancaster HE, Kulkarni AB, Brahim JS. Oral and craniofacial findings in Fabry's disease: a report of 13 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001;92(4):415-419.
13. Cable WJ, Kolodny EH, Adams RD. Fabry disease: impaired autonomic function. *Neurology* 1982;32(5):498-502.
14. Ortiz A, Oliveira JP, Wanner C, Brenner BM, Waldek S, Warnock DG. Recommendations and guidelines for the diagnosis and treatment of Fabry nephropathy in adults. *Nat Clin Pract Nephrol [Revista en línea]* 2008;4(6):327-336.
15. Ruiz-de Gauna R, Minguela-Pesquera I, Ocharán-Corcuera J, Gimeno-Martín I, Chena AA. El entorno social de los pacientes en diálisis peritoneal. *Nefrología* 2008;(Supl 6):133-136.
16. Glass RBJ, Astrin KH, Norton KI, Parsons R, Eng CM, Banikazemi M, Desnick RJ. Fabry disease: renal sonographic and magnetic resonance imaging findings in affected males and carrier females with the classic and cardiac variant phenotypes. *J Comput Assist Tomogr* 2004;28(2):158-168.
17. Politei JM, Pereyra D, Pérez-Ballester G, Amartino H, Valdez R, Cabrera G. Ecografía renal en 25 pacientes con enfermedad de Fabry: incidencia de patología quística renal. *Rev Nefrol Dialisis Transplant* 2008;28(1):17-20.
18. Ries M, Bettis KE, Choyke P, Kopp JB, Austin HA, Brady RO, et al. Parapelvic kidney cysts: a distinguishing feature with high prevalence in Fabry disease. *Kidney Int* 2004;66(3):978-982.
19. Branton M, Schiffmann R, Kopp JB. Natural history and treatment of renal involvement in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:S139-S143.
20. Sher NA, Letson RD, Desnick RJ. The ocular manifestations in Fabry's disease. *Arch Ophthalmol* 1979;97(4):671-676.
21. Orssaud C, Dufier JL, Germain DP. Ocular manifestations in Fabry disease: a survey 32 hemizygous male patients. *Ophthalmic Genet* 2003;24(3):129-139.
22. Nguyen TT, Gin Tm Nicholls K, Low M, Galanos J, Crawford A. Ophthalmological manifestations of Fabry disease: a survey of patients at the Royal Melbourne Fabry Disease Treatment Centre. *Clin Experiment Ophthalmol* 2005;33(2):164-168.
23. Ries M, Gupta S, Moore DF, Sachdev V, Quirk JM, Murray GJ, et al. Pediatric Fabry disease. *Pediatrics* 2005;115(3):e344-e355.
24. Ries M, Kim HJ, Zalewski CK, Mastroianni M, Moore DF, Brady RO, et al. Neuropathic and cerebrovascular correlates of hearing loss in Fabry disease. *Brain* 2007;130(Pt 1):143-150.
25. Conti G, Sergi B. Auditory and vestibular findings in Fabry disease: a study of hemizygous males and heterozygous females. *Acta Paediatr Suppl* 2003; 92(443):33-37.
26. Palla A, Widmer U, Straumann D. Head-impulse testing in Fabry disease-vestibular function in male and female patients. *Acta Paediatr Suppl* 2003;92 (443):38-42.
27. Palla A, Hegemann S, Widmer U, Straumann D. Vestibular and auditory deficits in Fabry disease and their response to enzyme replacement therapy. *J Neurol* 2007;254(10):1433-1442.
28. Baccaglini L, Schiffmann R, Brennan MT, Lancaster HE, Kulkarni AB, Brahim JS. Oral and craniofacial findings in Fabry's disease: a report of 13 patients *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001;92(4):415-419.
29. Cable WJ, Kolodny EH, Adams RD. Fabry disease: impaired autonomic function. *Neurology* 1982; 32(5):498-502.
30. Desnick RJ, Brady RO. Fabry disease in childhood. *J Pediatr* 2004;144(5 Suppl):S20-S26.
31. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet* 2001;38(11):750-760.
32. Osamu T, Masahito S, Kodo S, Kazuo S, Masahiko M, Shoichi S. Early prenatal diagnosis of inborn error of metabolism: a case report of a fetus affected with Fabry's disease. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol* 1985;11(1):39-45.
33. Ries M, Gupta S, Moore DF, Sachdev V, Quirk JM, Murray GJ, Rosing DR, et al. Pediatric Fabry disease. *Pediatrics* 2005;115(3):e344-e355.
34. Wraith JE, Tylki-Szymanska A, Guffon N, Lien YH, Tsimaratos M, Vellodi A, et al. Safety and efficacy of enzyme replacement therapy with agalsidase beta: an international, open-label study in pediatric patients with Fabry disease. *J Pediatr* 2008;152 (4):563-570.
35. Ries M, Ramaswami U, Parini R, Lindblad B, Whybra C, Willers I, et al. The early clinical phenotype of Fabry disease: a study on 35 European children and adolescents. *Eur J Pediatr* 2003;162(11):767-772.
36. Pintos Morell G. Enfermedad de Fabry: reconocimiento en la edad pediátrica. *An Esp Pediatr* 2002; 57(1):45-50.
37. Elleder M, Poupetova H, Kozich V. Fetal pathology in Fabry's disease and mucopolysaccharidosis type I. *Cesk Patol* 1998;34(1):7-12.
38. Gubler MC, Lenoir G, Grünfeld JP, Ulmann A, Droz D, Habib R. Early renal changes in hemizygous and heterozygous patients with Fabry's disease. *Kidney Int* 1978;13(3):223-235.

39. Tondel C, Bostad L, Hirth A, Svarstad E. Renal biopsy findings in children and adolescents with Fabry disease and minimal albuminuria. *Am J Kidney Dis* 2008;51(5):767-776.
40. Raas-Rothschild A, Friedlaender MM, Pizov G, Backenroth R. The kidney in Fabry disease. *J Pediatr* 2005;146(1):148.
41. Elleder M. Sequelae of storage in Fabry disease. Pathology and comparison with other lysosomal storage diseases. *Acta Paediatr Suppl* 2003;192(443):S46-S53 [Discussion S45].
42. Sheth KJ, Roth DA, Adams MB. Early renal failure in Fabry's disease. *Am J Kidney Dis* 1983;2(6):651-654.
43. Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, Murray GJ, Quirk JM, Altarescu G, et al. Natural history of Fabry renal disease: influence of α -galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. *Medicine* 2002;81(2):122-138.
44. Sheth KJ, Bernhard GC. The arthropathy of Fabry disease. *Arthritis Rheum* 1979;22(7):781-783.
45. Morgan P, Rudge SJM, Smith AM, Bronstein BE. The neurological complications of Anderson-Fabry disease (α -galactosidase A deficiency): investigation of symptomatic and presymptomatic patients. *Q J Med* 1990;75(277):491-507.
46. Gelb MH, Turecek F, Scott CR, Chamoles NA. Direct multiplex assay of enzymes in dried spots by tandem mass spectrometry for the newborn screening of lysosomal storage disorders. *J Inherit Metab Dis* 2006;29:397-404.
47. Linthorst GE, Vedder AC, Aerts JM, Hollak CE. Screening for Fabry disease using whole blood spots fails to identify one-third of female carriers. *Clin Chim Acta* 2005;353(1-2):201-203.
48. Garman SC, Garboczi DN. The molecular defect leading to Fabry disease: structure of human alpha-galactosidase. *J Mol Biol* 2004;337(2):319-335.
49. Ries M, Clarke JT, Whybra C, Timmons M, Robinson C, Schlaggar BL, et al. Enzyme-replacement therapy with agalsidase alfa in children with Fabry disease. *Pediatrics* 2006;118(3):924-932.
50. Ramaswami U, Wendt S, Pintos-Morell G, Parini R, Whybra C, Leon Leal JA, et al. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in children with Fabry disease. *Acta Paediatr* 2007;96(1):122-127.
51. Wilcox WR, Banikazemi M, Guffon N, Waldek S, Lee P, Linthorst GE, et al.; International Fabry Disease Study Group. Long-term safety and efficacy of enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Am J Hum Genet* 2004;75(1):65-74.
52. Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, Wilcox WR, Whitley CB, McDonald M, et al.; Fabry Disease Clinical Trial Study Group. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146(2):77-86.
53. Breunig F, Weidemann F, Strotmann J, Knoll A, Wanner C. Clinical benefit of enzyme replacement therapy in Fabry disease. *Kidney Int* 2006;69(7):1216-1221.
54. Mayes JS, Cray EL, Dell VA, Scheerer JB. Endocytosis of lysosomal alphagalactosidase A by cultured fibroblasts from patients with Fabry disease. *Am J Hum Genet* 1982;34(4):602-610.
55. Ries M, Mengel E, Kutschke G, Kim KS, Birklein F, Krummenauer F, Beck M. Use of gabapentin to reduce chronic neuropathic pain in Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2003;26(4):413-414.
56. Schiffmann R, Scott LJ. Pathophysiology and assessment of neuropathic pain in Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl* 2002;91(439):48-52.
57. Tahir H, Jackson LL, Warnock DG. Antiproteinuric therapy and Fabry nephropathy: sustained reduction of proteinuria in patients receiving enzyme replacement therapy with agalsidase-beta. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(9):2609-2617.
58. Von Scheidt W, Eng CM, Fitzmaurice TF, Erdmann E, Hübner G, Olsen EG, et al. An atypical variant of Fabry's disease with manifestations confined to the myocardium. *N Engl J Med* 1991;324(6):395-399.
59. Argoff CE, Barton NW, Brady RO, Ziessman HA. Gastrointestinal symptoms and delayed gastric emptying in Fabry's disease: response to metoclopramide. *Nucl Med Commun* 1998;19(9):8887-8891.
60. Stryker VL, Kreps C. Fabry disease. *Am J Nurs* 2001;101(4):39-44.

Grupo Mexicano de Especialistas en Enfermedad de Fabry. Guía clínica en enfermedad de Fabry

Anexo I
Estudios de laboratorio y gabinete en enfermedad de Fabry

	Basal	Cada 2 meses	Cada 4 meses	Cada 6 meses	Anual	Bianual	A evaluar	Continuo
Generales								
Biometría hemática	●			●				
Química sanguínea:	●			●				
glucosa, ácido úrico, DHL, FA								
Perfil de lípidos: colesterol, HDL, LDL, triglicéridos	●				●		●	
Electrolitos séricos: Na, K, Ca, Mg, Cl	●				●		●	
Funcionamiento hepático: TGO, TGP, GGT, BL	●				●			
Reactantes de fase aguda: PCR, VSG	●						●	
Edad ósea	●						●	
Nefrología								
Biopsia	●						●	
Ultrasonido renal	●						●	
Depuración de creatinina	●			●				
Albuminuria	●			●				
Tasa de filtrado glomerular	●			●				
Urea/creatinina/BUN	●		●					
Examen general de orina	●		●					
Globotriaosil ceramida urinaria	●						●	
Cardiología								
Electrocardiograma	●			●			●	
Ecocardiograma	●				●		●	
Radiografía de tórax posteroanterior	●			●			●	
Holter de 24 horas	●				●		●	
Neurología								
Resonancia magnética	●				●		●	
QST (prueba sensorial cuantitativa)	●				●			
Doppler transcraneano	●				●			
PET o SPECT							●	
Neumología								
Pruebas de función respiratoria	●						●	
Otorrinolaringología								
Audiometría/potenciales evocados auditivos	●				●			
Osteoarticular								
Edad ósea	●						●	
Densitometría ósea	●				●			

Evaluación específica en cada consulta médica

Dermatología								
Presencia de angioqueratomas, angiomas, máculas o telangiectasias	●			●				
Gastroenterología								
Episodios diarreicos	●	●						
Episodios de vómito	●	●						
Episodios de dolor abdominal	●	●						
Crecimiento y desarrollo								
Talla	●		●					
Peso	●		●					
Tanner	●		●					
Neurología								
Crisis de dolor (EVA)	●	●						
Acrodisestesias (EVA)	●	●						
Hipohidrosis o anhidrosis	●	●						
Evaluación oftalmológica	●				●			
Evaluación psiquiátrica	●				●			
Terapia psicológica								●
Calidad de vida (PedQL/CHAQ/HAQ)	●			●				

BL = bilirrubinas EVA = escala visual análoga, PedQL = calidad de vida en pediatría, CHAQ = cuestionario de evaluación de la salud en niños, HAQ = cuestionario de evaluación de la salud